

脳波に基づくDefault-mode networkから迫る 発達障害の神経基盤

大 村 一 史

(地域教育文化学部)

山形大学紀要（教育科学）第15巻第4号別刷

平成25年（2013）2月

脳波に基づくDefault-mode networkから迫る 発達障害の神経基盤

大村 一史

地域教育文化学部

(平成24年10月1日受理)

要 旨

近年、機能的磁気共鳴画像 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) 研究の分野を中心に、安静状態の脳活動が織りなす全脳的なネットワークを ‘デフォルト・モード・ネットワーク’ / ‘default-mode network’ (DMN) と名付け、そのネットワークの様態と精神活動または精神障害との関係を結びつける研究が盛んになっている。DMNでは課題に取り組んでいない安静状態の脳活動とその脳領域間の機能的結合に関心が向けられている。この考え方は、課題をこなすことが困難な発達障害児・者の神経メカニズムを探る上では大きなアドバンテージとなり得る。従来の脳波 (electroencephalography : EEG) を用いた研究においても、‘EEG default mode network’ (EEG-DMN) と呼ばれる低周波帯域をターゲットとした新しい手法によるアプローチが登場しつつある。この手法の発展により、発達障害の安静時脳波活動に関する研究が進められるようになってきた。今後、EEG-DMNは今後の発達障害の生物学的マーカーの一つとしてより広く活用されていくことが期待される。本論文では、注意欠陥・多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder : ADHD) を対象としたEEG-DMN研究を概観し、今後の発達障害研究での応用可能性を論じていく。

1 はじめに

人間の精神活動と脳機能との関連を解明する期待の高まりから、非侵襲的に脳活動を測定可能な機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) に代表されるニューロイメージング研究が認知神経科学分野を大きく飛躍させ牽引してきた。このニューロイメージング研究における従来の実験パラダイムは、ある認知的課題を被験者に行わせ、安静状態や統制条件との比較から、当該の課題に関する脳の活動部位を明らかにしていくというスタイルが主流であった。捉えたい脳活動を如何にして描き出すか、つまり実験の成否を左右するのは、研究者が設定する実験課題のアイデアに尽きると言っても過言ではない。ところが、実際の脳活動には全くの安静状態というものとは存在せず、認知活動を何も行っていないと仮定される安静状態においてでさえも脳そのものは何かしらの活動を自動的に行っていることが指摘された^{1,2)}。ポジトロン断層撮影法 (positron emission tomography : PET) やfMRIを用いた研究では、この安静状態を後に続く行動に対する構えとして位置づけ、安静時の脳活動のモデルを ‘default-mode network’ (DMN)²⁾と

定義するようになった。この2001年に登場したDMNの概念は、その後急速に発展し、現在に至っており、今後も引き続き、認知神経科学分野における一つの潮流であり続けることが予想される。特に最近では、精神疾患との関連で検討されることが盛んになってきている³⁾。

古典的な実験パラダイムでは、実験条件 (A) から安静条件 (B) の差分 (A-B) を取ることで、描き出される賦活部位を検討の対象としてきたが、その反対の差分、つまり安静条件 (B) から実験条件 (A) の差分 (B-A) を取った場合にも予想外に多くの脳部位が賦活していたことがこの概念の誕生の始まりとされる^{2,3)}。Raichleらは、楔前部/後部帯状皮質 (precuneus/posterior cingulate cortex : PCC)、内側前頭皮質 (medial prefrontal cortex : mPFC)、内側頭頂皮質 (medial parietal cortex : mPC)、外側頭頂皮質 (lateral parietal cortex : LPC)、下頭頂皮質 (inferior parietal cortex : iPC) などで、課題に関連した安静状態時の賦活低下 (deactivation) が見られたことを報告している²⁾。そして、安静状態の脳内では、これらの領域間には機能的なネットワークが形成されていることを指摘し、この脳機能のベースラインとも言えるアイドリング状態を 'default-mode' と名付け、積極的ではないものの、次に続く行動に向かっての目標志向的な認知的構えを維持していく注意・覚醒状態に関与していると主張した。Broydらは総説論文の中で、DMNに関するカギとなる要素を、(1)目標指向の活動中の課題非関連の局所的賦活低下、(2)DMN内のコヒーレンスおよび機能的結合、(3)低周波BOLD (blood oxygen level dependent) 信号に特徴づけられるDMN、(4)課題による賦活/賦活低下と逆の相関を示す安静時ネットワーク、(5)DMNによって実現される機能、の5つの観点からまとめ上げている³⁾。この5つの観点についての詳細はBroydらの総説に譲るが、彼らはこれらの観点から先行研究を総合して鑑みた結果、DMNを「低周波の神経活動同期に特徴づけられる安静時状態の脳賦活部位間のネットワーク」とするのが適当と判断している³⁾。fMRIによるDMN (fMRI-DMN) 研究から、DMNを形成する脳部位間では、BOLD信号の低周波帯域 (0.1Hz以下) での機能的な同期が観察されており⁴⁻⁷⁾、この同期的律動を神経活動のレベルから検討するための一つの方法としてEEGによるDMN (EEG-DMN) 研究の意義が見出される。

DMNのコンセプトは元々がPETやfMRIを用いた研究を中心に発展してきただけに、空間分解能が高く、脳の賦活領域をミリメートル単位で描き出せるこれらのニューロイメージング技法に分があり、研究報告も圧倒的に多い。しかしながら、上述の「低周波の神経活動の同期」という点においては、特にミリ秒単位で脳活動の計測が可能な時間分解能に優れたEEGに基づくDMN研究も相補的な役割を担っていると言える。fMRIが脳神経細胞の活動と関連したBOLD信号の変化を捉えるのに対し、神経活動の同期的な律動を直接測定するとされるEEGの方が、低周波の神経活動の同期的活動を捉えるには都合が良い。実際、fMRIとEEGの同時計測により、DMNを検討した研究は、両者の利点を相補的に活用しながら、多くの有意義な知見を提供している³⁾。しかしながら、EEG単体での研究手法が前述の手法と比して全く劣っているというわけではない。EEGはその利用の手軽さゆえ、乳幼児や児童を対象とした研究には適している。特に、騒音のあるfMRIのガントリ内での計測中にじっとしてられない発達障害児のDMNに関する神経メカニズムを検討するには有効な手法と言えるだろう。さらに、DMNの実験パラダイムの最も大きな利点は、被験者に認知的な課題を何も課さないことである。ただ閉眼または開眼状態で数分の間、

EEG計測をすれば良い。これも複雑な課題をこなすことが難しい発達障害児を対象とした研究では大きなアドバンテージとなる。

本論文では、このような新しい展開を見せているDMN研究のうち、特に脳波を用いた研究に着目し、このEEG-DMNと呼ばれる手法を用いた発達障害研究を中心に概観する。EEG-DMNに依った発達障害研究はまだまだ報告数が少ないのが現状であるが、その利用の簡便さから、将来の発達障害の有力な生物学的マーカー候補としての可能性を考えていく。

2 Default-mode networkの測定

安静状態 (resting-state) のDMNの脳活動を計測する手法には、fMRI、PET、EEG、MEG (Magnetoencephalography) などがあるが、現在では、基本的にfMRIを用いた研究が主流となっている。これは、DMNの概念がfMRI/PET研究から生まれたことと、fMRIが完全に非侵襲的に解剖学的な脳賦活部位を精度良く描写でき、かつ解析によってその脳賦活領域間のネットワークの機能的結合を検討することが可能なことによるところが大きい。しかしながら、前章で触れたように、発達障害児を含む児童を対象とした場合には、fMRIによるDMN研究の知見に基づきつつEEGのメリットを活かした研究を展開していくことも十分に重要な役割を果たすことが考えられる。この章では、fMRIとEEGの二つの手法を取り上げ、DMN測定の概略を簡単に説明する。

(1) fMRI-DMN

一般に、fMRIを用いた認知神経科学研究では、一般線形モデル (General linear model: GLM)⁸⁾ により、対象とする認知活動を行っている条件 (実験条件) とその認知活動を含まない条件 (対照条件) あるいは何も認知活動を行わない条件 (安静条件) との線形回帰による差分をとることで、対象とする認知活動に関係する脳部位を明らかにしてきた。近年では、単なる脳領域の賦活を見るだけでなく、高次の認知活動が脳全体のネットワーク的な活動により産出されるという考えに基づき、脳賦活領域間の機能的結合の強さを検討するfunctional connectivityやeffective connectivity⁹⁾ と呼ばれる解析方法も盛んに利用されている。

一方、DMN研究における安静状態の脳活動状態は、数分間から数十分間、閉眼あるいは開眼状態でMRガントリ内に静かに横たわっている最中に測定される。測定されたデータの解析は、関心領域 (Region-of-interest: ROI) を設定して、その領域間の関係を見る方法と、独立成分分析 (Independent component analysis: ICA) と呼ばれる方法の二つに大別される³⁾。前者では、選択したROIを回帰分析や相関分析によってROI内の時系列データの関係を解析する、いわば仮説検証的あるいはmodel-drivenなアプローチ方法である。これに対して、後者では、得られた脳活動データを空間的あるいは時間的に可能な限り独立な成分に分解して、データの時空間的特徴を解析する。こちらは事前に仮説を立てないため、model-freeのアプローチに分類される。両者には一長一短があり、これらの弱点を補うべく、さらに新しい解析も登場しつつある^{e.g., 10-12)}。

(2) EEG-DMN

従来のEEGを用いた研究には、ある課題を行い、その事象に関連した脳の反応電位（事象関連電位、event-related potential：ERP）を導き出す方法と、何も課題を与えずに数分から数十分にわたりEEG測定を行う方法がある。前者のERPは刺激の物理特性のみならず、刺激に対する内因的な認知処理も反映し、実行機能を検討するのに適した指標と考えられている^{13,14)}。後者のEEGでは、代表的な周波数：デルタ（ $[\delta]$ ：4 Hz以下）、シータ（ $[\theta]$ ：4－7 Hz）、アルファ（ $[\alpha]$ ：8－12 Hz）、ベータ（ $[\beta]$ ：13－30 Hz）をターゲットとして、その周波数帯域のパワーを検討する周波数解析を用いて、精神機能や疾患との関係で検討が行われてきた¹⁵⁻¹⁸⁾。この従来からの解析方法はQuantitative EEG (QEEG)と呼ばれ、ターゲットとする周波数の波形の振幅、パワー値およびその比率、あるいはコヒーレンスなどを定量的に算出し、脳活動状態を記述するものであった。近年、脳波計が進歩し、小型軽量化および電極の多チャンネル化とともに、直流電流（direct current：DC）計測が可能な高性能・多チャンネルのDC-EEGアンプが登場したことによって、これまではターゲット外であった安静時の超低周波数帯域（very low frequency [VLF]：1.5 Hz以下）^{3,19,20)} やガンマ帯域（Gamma-band $[\gamma]$ ：30 Hz以上）²¹⁻²³⁾ のEEG計測が可能になってきている²⁴⁾。特にEEG-DMN研究では、fMRI-DMN研究で得られた知見を元に³⁾、周波数が0.2 Hz以下（0.02－0.2 Hz）の超低周波律動（very low frequency oscillation：VLFO）を対象にすることが多く、そのVLFOに関する部位間ネットワークの機能的結合への関心が強調されている。

fMRIでは、神経活動と相関すると仮定されるBOLD信号の変化に基づきデータ解析がおこなわれるが、そのBOLD信号の本質はまだ不明な点も多い³⁾。これに対して、大錐体細胞の後シナプス電位（postsynaptic potential：PSP）が作るニューロン周辺の電場が同期的に加算されたものであるEEG²⁵⁾ は、電気生理学的な神経活動を測定するという意味ではfMRIに対して優位性がある。しかもfMRIには実現できないミリ秒単位の高い時間分解能と発達障害児を含む児童を対象とした研究への利用簡便性も大きな利点となる。自発的な低周波神経活動の電気生理学的基盤を探るためには適した手法であることも指摘されている^{3,26)}。

前述のQEEGのように安静状態のEEG計測には歴史があり、DMNの基本概念はEEGには親和性が高いと言える。EEGを使用したDMN研究をChenらはEEG-DMNと名付け、閉眼状態および開眼状態で7つの周波数帯域（デルタ [0.5－3.5 Hz]、シータ [4－7 Hz]、アルファ1 [7.5－9.5 Hz]、アルファ2 [10－12 Hz]、ベータ1 [13－23 Hz]、ベータ2 [24－34 Hz]、ガンマ [35－45 Hz]）を対象に周波数解析を行う方法を提案している²⁷⁾。将来は、精神障害の患者などを対象とした文脈で利用されることが期待されている^{3,27)}。本章ではこのEEG-DMN研究の視点に立ち、現在、発達障害に応用されている研究を概観していく。

なお、最新のトピックスにも触れておくと、fMRIとEEGの互いの弱点を補いながら、最大の効果を得ようと生み出された手法にEEG-fMRIの同時計測がある。両者を利用可能な研究施設であれば、この手法はDMNに関する空間的・時間的特性を詳細に検討するには最良のツールとなるだろうと指摘されている³⁾。ただし、最近発表されるDMN論文は、EEG-fMRI同時計測を利用したものが増加しているが、EEG-fMRI同時計測には、EEGに混

表1 ADHDを対象としたEEG-DMN研究

著者	被験者	実施課題	脳波計およびターゲット帯域	VLF/VLFOのEEGパワー
Helps et al. (2008) ¹⁹⁾	ADHD傾向低群11人(21.54)	安静閉眼5分	NeuroScan SymAmp: 268ch (うち27ch使用)	安静時: ADHD傾向低群 前頭—後頭部 ↑
	ADHD傾向高群13人(23.27)	安静閉眼5分	VLF0: < 0.2Hz	安静時: ADHD傾向高群 前頭—後頭部 ↓
Helps et al. (2010) ²⁰⁾	※両群とも健康者	認知課題10分×2		
	ADHD児群16人(14.80)	安静閉眼5分	NeuroScan SymAmp: 70ch (うち27ch使用)	安静時: ADHD児群 前頭—後頭部 ↓
Broyd et al. (2011) ²⁹⁾	健康児群16人(14.70)	2-CR RT課題10分	VLF: 0.02-0.2Hz	安静から課題への移行時: ADHD児群 減衰幅小
		Continuous tracking 課題10分		
Broyd et al. (2011) ²⁹⁾	ADHD傾向低群20人(22.25)	安静閉眼5分×2	NeuroScan SymAmp: 70ch (うち55ch使用)	両群 注意起因性の賦活低下
	ADHD傾向高群20人(20.61)	Flanker課題10分×2	VLF: 0.02-0.2Hz	ADHD傾向低群 mPFC, PCC, TL ↓
	※両群とも健康者			ADHD傾向高群 TL ↓

2-CR RT: two choice reaction time; VLF: very low frequency; VLFO: very low frequency oscillation; mPFC: medial prefrontal cortex; PCC: posterior cingulate cortex; TL: temporal lobe
被験者欄のカッコ内は平均年齢

入するMRIのノイズの取り扱いなど測定および解析の面において非常に高度な技術が求められるので、利用できる研究者は限られてしまうのが現実であろう。

3 発達障害におけるDMN

安静時の脳活動状態に関するDMN研究の関心は、臨床的・応用的な側面に移行しつつあり、うつやアルツハイマー病などの精神的な疾患の神経メカニズム解明に対して、様々な知見を提供できるようになってきた³⁾。さらに最近では、注意欠陥・多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD) を始めとする発達障害研究に応用の広がりを見せている。本章では当該分野でDMNがどのように活用されているのかを概観する。アメリカ国立医学図書館の国立生物工学情報センター (NCBI) が運営する医学・生物学分野の学術文献検索サービスPubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) を用いて、「“default-mode network [またはdefault mode network]” AND ADHD」をキーワードに検索すると、2012年9月26日現在で24件の文献がヒットした。「“default-mode network” AND Autism」では13件、「“default-mode network” AND “learning disorder”」では0件であった。ADHD研究が最も多く、自閉症研究がそれに続く形となっており、学習障害 (Learning disorder: LD) では未だ報告がなされていなかった。上記の検索結果に「AND EEG」を追加し、EEG-DMN研究の動向を探ると、ADHD研究がわずか4件残るのみであった。このうち、総説論文³⁾と安静状態以外の課題を利用したもの²⁸⁾を除外し、さらに「“default-mode”」をOR条件として追加してヒットした1件を加え、最終的に3件の研究論文^{19, 20, 29)}のみを取り上げた。この3件の論文の特徴を表1にまとめておく。研究の動向を鑑み、ここでは発達障害をADHDのみに限定し、fMRI-DMN研究による知見を交えつつEEG-DMN研究の概要をまとめ上げることとする。

(1) ADHDを対象としたfMRI-DMN研究

ADHDは、衝動性、注意散漫や多動を特徴とする発達障害であり、その行動特徴の組合せから、不注意優勢型、多動性—衝動性優勢型および混合型に分類される^{30, 31)}。背景にある生物学的メカニズムとして、神経伝達物質であるドーパミンの異常や、前頭葉—線条体 (fronto-striatal) のシステム不全が指摘されている。神経科学的研究の進展から、ADHDの生物学的メカニズムが徐々に明らかになってきたものの、未だにADHDの診断の基本は「診断と統計の手引き・第4版 (DSM-IV)」³²⁾の行動に基づく判断基準に依っているため、

客観的診断が可能なADHD固有の生物学的マーカーの探索が進められている。生物学的マーカーの候補としては、実行機能の課題成績、遺伝子多型、脳構造、およびfMRIやEEG/ERPによる脳機能計測などが上げられている^{24,31)}。

初めてADHDを対象にしたTianらのDMN研究によると、ADHD者群と健常者群を比較すると、ADHD者群で、両側の背側前部帯状回（dorsal anterior cingulate : dACC）と、両側視床、小脳、脳幹との機能的結合（functional connectivity）が増加していることが報告された³³⁾。Tianらは、この違いをADHD者群における自動的な制御機能の異常が領域間の機能的結合の増加に反映されたものと解釈している^{3,33)}。これに対して、dACCとprecuneus/PCCとの機能的結合が、ADHD者群において低下しているという報告もある³⁴⁾。この論文では、前頭葉部分のDMNが欠如し、mPFCやprecuneus/PCCなどの後頭葉部分では健常者群とADHD者群との差が大きいことや、ADHD者群ではACCと中前頭回（middle frontal gyrus : MFG）、上側頭回（superior temporal gyrus : STG）等の機能的結合の弱い負の相関が示されている³⁴⁾。この前頭－後頭の安静状態の機能的結合の低下がADHDのワーキングメモリの障害や注意機能の低下につながっているのではないかと推測している^{3,34)}。Uddinらの研究では、ADHD者群と健常者群の安静状態のネットワーク相同性（network homogeneity）を比較したところ、全脳ではグループ間の差異はなかったが、後部領域（特に、precuneus）において、ADHD者群で低下が見られた³⁵⁾。Castellanosらの報告³⁴⁾ 同様に、前頭－後頭の機能的結合の低下がADHDの示す実行機能の不全の根底にあるのではないかと結論づけている^{3,35)}。fMRIでlow frequency resting stateを扱った研究では、ADHD児群の前頭－線条体－小脳回路（fronto-striatal-cerebellar circuits）で、ネットワークの部分的相同性（regional homogeneity）の低下を報告している³⁶⁾。

ADHDを対象としたfMRI-DMN研究を概観してみると、一部、結果の食い違う報告も混在するが、ADHDにおけるDMNは通常の場合とは異なり、安静状態の機能的結合が低下しやすいことが推察される。これが、安静状態から活動状態に移行した際に、後に続く行動面で見られる実行機能の弱さの原因となって、実行機能に関する認知課題中に示される課題成績の低下や、前頭葉－線条体システムで観察される脳機能低下につながっている可能性が高い。特に、前頭－後頭部の機能的結合が特徴的であり、このネットワークが実行機能の弱さとどのように関連し、ADHDの示す各種行動的特徴を説明できるかが解明されていけば、安定した生物学的マーカーとしての利用価値が高まるものと考えられる。

(2) ADHDを対象としたEEG-DMN研究

fMRI-DMN研究と比べて、論文数の少ないEEG-DMN研究であるが、健常者対象の基礎的な研究が進展し²⁷⁾、うつや発達障害を対象とした応用的研究へと広がりつつある³⁾。fMRI-DMN研究から、mPFC、precuneus/PCC、IPCなどがDMNを構成する脳部位であることが突き止められてきたので、後はこれらの領域の機能的結合が、障害の特徴や程度によってどのように変化しているのか、または変化していくのかに関心が向けられるようになってきた。DMNは安静状態の一パターンで、自発的な低周波律動によって同期されるとする³⁷⁾ という観点から見れば、DC-EEGアンプを用いて安静時のVLFOを検討することは理にかなっている。Helpsらの研究では、ADHD児・者への応用を見据えて、健常者を対象に、質問紙による自己記入式のADHD評価尺度に基づき、ADHD傾向高群とADHD傾

向低群に分けて、安静時状態のVLFOを検討した¹⁹⁾。対象とした周波数帯域はslow 4 (S4) 0.02–0.06Hz；slow 3 (S3) 0.06–0.2Hz；slow 2 (S2) 0.2–0.5Hz；slow 1 (S1) 0.5–1.5Hz；delta 1.5–4 Hzで、特に、S3がDMNに関わる同期活動にもっとも関連しているであろうと仮定した。EEGは頭皮上27個の電極から計測され、高速フーリエ変換 (fast fourier transform：FFT) により、それぞれの周波数帯域毎のパワー値が算出された。その結果、ADHD傾向低群では、前頭–後頭部の正中線上におけるVLFO (S3：0.06–0.2Hz) は時間的に安定して一貫したパターンを示したのに対して、ADHD傾向高群のうち特に不注意の傾向が高い場合に、VLFOが低下していた。

続く2010年のHelpsらの研究²⁰⁾では、前回の研究に基づき、今回はさらに、Sonuga-Bark & Castellanos³⁸⁾によって提案されたデフォルト・モード干渉仮説 (default-mode interference [DMI] hypothesis) を検証するために、安静状態から後に続く課題遂行への移行時に変化するVLFを、ADHD児群と健常児群で比較した。DMIとは、通常、安静状態時に観測される自発的な超低周波脳活動が、課題を遂行するために脳活動を移行する際にDMN活動が干渉を受けて減衰され、課題遂行に必要な脳活動に切り替わることを指す³⁹⁾。このDMI仮説では、ADHDの注意機能の低下により、安静から課題への移行時にもDMN活動が減衰されないままに次の活動に移行してしまうと仮定している。DMIを検討したこの実験パラダイムでは、まず安静課題として、開眼で安静状態のEEGを測定した後、賦活課題として二択反応時間課題 (two choice reaction time task：2-CR RT task) 中のEEGも測定し、安静から課題への移行時の前頭–後頭部のVLF変化に注目した²⁰⁾。その結果、ADHD児群は、安静時にVLF (0.02–0.2Hz) の低下を示した。さらに、安静から課題への移行時にもこれらの帯域のパワー値に減衰が見られなかった。減衰の幅が小さいことは課題成績とも関連していた。この結果は、ADHDは安静状態だけでなく、安静から課題への移行時にも機能的な不全が存在する可能性を示唆している²⁰⁾。

Broydの2011年の論文²⁹⁾では、EEG-DMNからその信号源をsLORETA解析³⁹⁾により検討した。健常成人を対象として安静状態と課題遂行時のVLF EEGを測定し、ADHD傾向高群とADHD傾向低群の2群に分けて比較した。両群とも安静状態と課題遂行時の比較から、注意起因性のVLF EEGの賦活低下が認められ、その信号源は、mPFC、precuneus/PCC、側頭葉 (temporal lobe：TL) であった。これらはfMRI-DMNで認められている部位と一致することが確かめられた。しかし、VLF EEGの賦活低下パターンは両群で異なり、それぞれの最も顕著な賦活低下部位は、ADHD傾向低群ではmPFCであったのに対して、ADHD傾向高群では主にTLであった。VLF EEGの賦活低下はADHD症状の程度と関連しており、ADHD傾向高群はmPFCを賦活低下し損なうことが推察された²⁹⁾。

上記に紹介したEEG-DMNの論文はいずれも、イギリスのサウスハンプトン大学のSonuga-Barkのグループから発表されている^{19, 20, 29)}。VLF以外の安静状態のEEG活動の報告は、ほとんどが従来から利用されているQEEGの文脈でなされており¹⁵⁾、これらの3論文はDMNのコンセプトをEEG測定に取り入れて、VLFを対象としている点、安静状態だけではなく安静から課題への移行時の変化にも目を向けている点などにおいて、従来のQEEG研究とは差別化される。QEEGでは、ADHD児は、健常児に比べて、周波数の高いベータ波が少なく、周波数の低いシータ波が多い (つまり、シータ/ベータ [θ/β] 比が高い) という報告や頭皮上緩電位 (slow cortical potentials：SCPs) の異常性が認められ

るとする報告がある^{40,41)}。今後は、これらの結果とEEG-DMNがどのように関連しているのかも検討の対象とすべきであろう。特に、シータ波の活動とDMNの間に負の相関があることを示した研究⁴²⁾や、シータ/ベータ (θ/β) 比が高いほど、連続遂行課題 (Continuous Performance Test : CPT) あるいはGo/Nogo課題によって測定される実行機能が低く、多動や衝動性を示すという結果を報告した研究⁴³⁾もEEG-DMNの観点から非常に興味深い。徐々にこれらの知見が収束されて、従来の研究を融合しつつ新しいブレイクスルーにつながっていくことが期待される。

DMNの概念の斬新さは、単なる脳部位のマッピングや、それぞれの周波数帯域の記述だけにとどまらず、部位間のネットワークとしての機能的結合と、その神経活動の同期律動に着目し、ネットワークパターンの変化を強調した点にある。機能局在の考え方にに基づきながらも、それぞれの脳部位間で営まれるネットワークの機能的結合により高次脳機能を実現していることを考えると、DMNの概念は非常に合理的に受け止めやすく、かつ時間的に絶え間なく連続する脳活動の流れの中で、単に脳機能の一部分を切り出した近視眼的な活動だけを見るのではなく、脳活動の前後の文脈的意味の重要性を強く認識させる本質的な視点を与えてくれる。

4. 発達障害領域への応用可能性

EEG-DMN研究はfMRI-DMN研究の知見を生かしつつ、VLF/VLFOを対象に研究が盛んになってきた。健常者を対象としたEEG-DMNの動態が明らかにされるにつれ、うつ、統合失調症、アルツハイマーおよび発達障害などへの臨床的な応用への期待が高まっている。特に、手軽に利用できるEEGの利点を生かして、児童を対象とした発達障害へのアプローチは今後増加していくことが予想される。本論文では、発達障害の代表的障害として、ADHDのEEG-DMN研究のみを取り上げた。これは、現時点では、発達障害を対象としたEEG-DMN研究はADHDに限られていることによる。従来からのQEEG研究でもADHDが最も精力的に検討されてきた背景があるように、ADHDが示す安静時状態の周波数帯域ごとの特徴がある程度の確信を持って解明されてきたことと関係があるだろう。Broydらは、これまでの自身らのVLF EEG-DMN研究から得られた知見を以下の5点にまとめている²⁹⁾ : (1)VLF EEGは時間的安定性が高く、頭皮上の前頭から後頭にかけての正中線上に顕著な空間的分布を示す^{19,20)}。 (2)安静状態から課題への移行時においてこの頭皮上の領域にVLF EEGパワー値の賦活低下を示す^{20,44)}。 (3)この賦活低下は注意課題の成績と関連している²⁰⁾。 (4)反応時間データにおけるVLF EEGとVLFゆらぎとは同期度が高い⁴⁴⁾。 (5)ADHD傾向の高い人やADHDの診断がある人は、安静状態から課題への移行に際して、この頭皮上の前頭-後頭ネットワークにおいて、VLF EEGの減衰幅が小さい^{20,44)}。このようにEEG-DMNによる神経基盤の解明と、それに基づく通常とは異なるEEGの特徴とその異常による実行機能の不全の理解が進めば、直接自身のEEGのコントロールを目指すニューロフィードバック^{40,41,45)}のようにEEG-DMNの正常化を目指したセラピーが登場することにつながっていく可能性が高い。

ADHDを対象としたEEG-DMN研究の取り組みはまだ少ないが、総じて、ADHDにおける前頭-後頭部のDMNの機能的結合の低下を指摘することができる。さらに、この低下

が、実行機能等を測定する認知課題の成績をも予測しうることは大変興味深い。つまり、アイドリング状態ともいえるベースラインの安静状態のEEG活動が、その後の、認知的活動の脳活動や行動パフォーマンスにも影響を及ぼすという考え方は、ADHD児が示す行動特徴は、単にその時その時の一時的な活動における不全なのではなく、その活動の前後の一連の流れの中での総和的な不全の結果として特徴付けられているということにつながっていく。一般に、健常児者を対象とした研究からは、安定して一貫したDMNの機能的結合が示されている。このDMNの機能的結合の違いが、ADHDのどのような行動特徴と関係してくるのかをDMNと認知課題を組み合わせた研究から明らかにしていく必要がある。

従来のERP後期成分であるP3やN2や高周波のガンマ帯域活動などからADHDの神経メカニズムの解明が進み、それらがADHDの生物学的マーカーとして機能しうるものが様々な研究から指摘されているが⁴⁶⁾、今後は、ここにEEG-DMNの動態も追加されていくことになるだろう。特に、認知的課題を何も行わず、安静状態時のEEGを5分程度測定すれば済むという点は認知神経科学的な従来の生物学的マーカー候補と比して、非常に大きな意味を持つ。CPT^{47, 48)}やStop-signal課題^{49, 50)}などは、ADHDの行動特徴との関連や脳機能の不全等を一貫して示してきた頑健な認知的課題であるが⁴⁶⁾、課題成績やその反映であるERP成分の振幅や潜時は、分散が大きく、課題遂行時の体調、やる気、興味、課題の難易度、刺激特性などの要因によって多分に影響されることが知られている^{51, 52)}。これに対して、EEG-DMNは測定条件さえ適切にコントロールできれば、課題への慣れという問題がほとんど生じないため、定期的な測定による縦断的データ解析はもちろんのこと、異なる研究機関間とのデータ比較や異文化間のデータ比較などの横断的データ解析も可能になってくる。低周波EEGがDMNの機能的結合を予測できることを示した被験者間研究⁵³⁾の結果からも、EEGを元にした個人差研究の有用性をうかがい知ることが出来る。またニューロフィードバック研究で利用されているように、標準化されたEEG-DMNのデータベースを作成し、その偏差からEEG-DMNの異常を定量的に判断できるようになるかもしれない。このようにEEG-DMNも、ガンマ帯域活動²¹⁻²⁴⁾のように、脳活動の指標としての頑健性を持ち合わせていることから、将来的には、生物学的マーカーとしての重要な役割を果たす可能性が期待される。

ADHDをはじめ発達障害は遺伝子多型を含め、さまざまな生物学的多因子から構成される表現型であり、単一の原因や単なる類型論では記述できない複雑な障害である⁵⁴⁻⁵⁷⁾。そのため、拙著で指摘したように、単一の指標のみを生物学的マーカーとして絶対視することはできない²⁴⁾。今後は様々な行動特性の複合体としての表現型の1タイプとして実行機能との関連から発達障害を多角的に捉えるアプローチに注目が集まっている^{31, 46)}。遺伝子研究からニューロイメージング研究、心理行動研究までを包含した統合的な生物学的マーカーのあり方が求められていることから^{24, 31, 46, 57)}、EEG-DMNもこの統合的アプローチに組み込まれていくであろう。さらに研究が進むことによって、自閉症やLDにおけるEEG-DMN研究の知見も集積されてくるはずだ。発達障害全般の神経メカニズム理解に向けて、まずADHDを起点として始まった新しい研究スタイルが、今後大きな広がりを見せていくことに期待したい。

最近では、DMN研究においてもfMRIとEEGの同時計測によって、両者の利点を生かした研究が流行しつつある³⁾。これによりDMNの空間的・時間的な特性がより一層詳細に検討

され、DMNの神経メカニズムの解明が進展していくことになるだろう。そして、その知見がADHDをはじめとする発達障害研究へと還元されることが予想される。今後、EEG-DMNは、EEG-fMRI同時計測による最先端研究の知見に基づきながら、行動実験やERP実験等との組み合わせにより、応用的・臨床的側面に特化した利用方法にシフトしていく可能性が高い。発達障害の生物学的マーカーの探求はなおも続いていくことになるが、発達障害に携わる研究者や臨床家には、生物学的メカニズムに基づき、行動的特徴を捉え、提案された各種の生物学的マーカーを適切に使いこなしていくことが求められる。そのようなガイドラインの整備とともに効果的な運用システムの構築も次の大切な課題となってくるだろう。研究者には、神経メカニズムの解明に併せて、生物学的マーカーだけを一人歩きさせることなく、発達障害にとってよりよい社会を実現できる活用方法を提案していくことが求められる。

謝 辞

本論文は科研費（若手研究（A）：21683007）および科研費（挑戦的萌芽研究：23653196）の援助を受けたものである。

引用文献

1. Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(1), 253-258.
2. Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2), 676-682.
3. Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., & Sonuga-Barke, E. J. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 33(3), 279-296.
4. Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(27), 9673-9678.
5. Fox, M. D., Snyder, A. Z., Zacks, J. M., & Raichle, M. E. (2006). Coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses. *Nat Neurosci*, 9(1), 23-25.
6. Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp*, 26(1), 15-29.
7. Fransson, P. (2006). How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia*, 44(14), 2836-2845.
8. Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. B., Frith, C. D., & Frackowiak, R.

- S. J. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2, 189-210.
9. Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect*, 1(1), 13-36.
 10. Zang, Y., Jiang, T., Lu, Y., He, Y., & Tian, L. (2004). Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage*, 22(1), 394-400.
 11. Zhou, Y., Shu, N., Liu, Y., Song, M., Hao, Y., Liu, H., Yu, C., Liu, Z., & Jiang, T. (2008). Altered resting-state functional connectivity and anatomical connectivity of hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res*, 100(1-3), 120-132.
 12. Zhu, C. Z., Zang, Y. F., Cao, Q. J., Yan, C. G., He, Y., Jiang, T. Z., Sui, M. Q., & Wang, Y. F. (2008). Fisher discriminative analysis of resting-state brain function for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage*, 40(1), 110-120.
 13. 根来秀樹, & 飯田順三. (2007). 注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の事象関連電位. *Journal of Nara Medical Association*, 58(4), 103-114.
 14. 片山順一. (2003). ERPと注意欠陥多動性障害. *Behavioral Science Research*, 42(1), 37-45.
 15. Barry, R. J., Clarke, A. R., & Johnstone, S. J. (2003). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol*, 114(2), 171-183.
 16. Boutros, N., Fraenkel, L., & Feingold, A. (2005). A four-step approach for developing diagnostic tests in psychiatry: EEG in ADHD as a test case. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 17(4), 455-464.
 17. di Michele, F., Prichep, L., John, E. R., & Chabot, R. J. (2005). The neurophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int J Psychophysiol*, 58(1), 81-93.
 18. Loo, S. K., & Barkley, R. A. (2005). Clinical utility of EEG in attention deficit hyperactivity disorder. *Appl Neuropsychol*, 12(2), 64-76.
 19. Helps, S., James, C., Debener, S., Karl, A., & Sonuga-Barke, E. J. (2008). Very low frequency EEG oscillations and the resting brain in young adults: a preliminary study of localisation, stability and association with symptoms of inattention. *J Neural Transm*, 115(2), 279-285.
 20. Helps, S. K., Broyd, S. J., James, C. J., Karl, A., Chen, W., & Sonuga-Barke, E. J. (2010). Altered spontaneous low frequency brain activity in attention deficit/hyperactivity disorder. *Brain Res*, 1322, 134-143.
 21. Herrmann, C. S., Frund, I., & Lenz, D. (2010). Human gamma-band activity: A review on cognitive and behavioral correlates and network models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(7), 981-992.
 22. Herrmann, C. S., Munk, M. H., & Engel, A. K. (2004). Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn Sci*, 8(8), 347-355.
 23. Rieder, M. K., Rahm, B., Williams, J. D., & Kaiser, J. (2011). Human gamma-band activity and behavior. *International Journal of Psychophysiology*, 79(1), 39-48.

24. 大村一史. (2012). ガンマ帯域活動を対象とした ADHD 研究の新展開. *山形大学紀要 (教育科学)*, 15 (3), 25-36.
25. 鶴 紀子. (2000). 臨床脳波と脳波解析. 東京: 新興医学出版社.
26. Khader, P., Schicke, T., Roder, B., & Rosler, F. (2008). On the relationship between slow cortical potentials and BOLD signal changes in humans. *Int J Psychophysiol*, 67(3), 252-261.
27. Chen, A. C., Feng, W., Zhao, H., Yin, Y., & Wang, P. (2008). EEG default mode network in the human brain: spectral regional field powers. *Neuroimage*, 41 (2), 561-574.
28. Yordanova, J., Albrecht, B., Uebel, H., Kirov, R., Banaschewski, T., Rothenberger, A., & Kolev, V. (2011). Independent oscillatory patterns determine performance fluctuations in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Brain*, 134 (Pt 6), 1740-1750.
29. Broyd, S. J., Helps, S. K., & Sonuga-Barke, E. J. (2011). Attention-induced deactivations in very low frequency EEG oscillations: differential localisation according to ADHD symptom status. *PLoS One*, 6 (3), e17325.
30. 小池敏英, & 北島善夫. (2001). 知的障害の心理学 発達支援からの理解. 京都: 北大路書房.
31. 大村一史. (2008). ニューロイメージングを中間表現型としたADHDへのアプローチ. *山形大学紀要 (教育科学)*, 14 (3), 37-53.
32. American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV)* (4th ed.). Washington D.C.: American Psychiatric Association.
33. Tian, L., Jiang, T., Wang, Y., Zang, Y., He, Y., Liang, M., Sui, M., Cao, Q., Hu, S., Peng, M., & Zhuo, Y. (2006). Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*, 400(1-2), 39-43.
34. Castellanos, F. X., Margulies, D. S., Kelly, C., Uddin, L. Q., Ghaffari, M., Kirsch, A., Shaw, D., Shehzad, Z., Di Martino, A., Biswal, B., Sonuga-Barke, E. J., Rotrosen, J., Adler, L. A., & Milham, M. P. (2008). Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 63(3), 332-337.
35. Uddin, L. Q., Kelly, A. M., Biswal, B. B., Margulies, D. S., Shehzad, Z., Shaw, D., Ghaffari, M., Rotrosen, J., Adler, L. A., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2008). Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. *J Neurosci Methods*, 169(1), 249-254.
36. Cao, Q., Zang, Y., Sun, L., Sui, M., Long, X., Zou, Q., & Wang, Y. (2006). Abnormal neural activity in children with attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport*, 17(10), 1033-1036.
37. De Luca, M., Beckmann, C. F., De Stefano, N., Matthews, P. M., & Smith, S. M. (2006).

- fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage*, 29 (4), 1359-1367.
38. Sonuga-Barke, E. J., & Castellanos, F. X. (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*, 31 (7), 977-986.
39. Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24 Suppl D, 5-12.
40. Fox, D. J., Tharp, D. F., & Fox, L. C. (2005). Neurofeedback: an alternative and efficacious treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 30 (4), 365-373.
41. 大村一史. (2010). 教育分野におけるニューロフィードバックの可能性. *山形大学紀要 (教育科学)*, 15 (1), 67-84.
42. Scheeringa, R., Bastiaansen, M. C., Petersson, K. M., Oostenveld, R., Norris, D. G., & Hagoort, P. (2008). Frontal theta EEG activity correlates negatively with the default mode network in resting state. *Int J Psychophysiol*, 67 (3), 242-251.
43. Ogrim, G., Kropotov, J., & Hestad, K. (2012). The QEEG theta/beta ratio in ADHD and normal controls: Sensitivity, specificity, and behavioral correlates. *Psychiatry Res*, 198 (3), 482-488.
44. Helps, S. K., Broyd, S. J., James, C. J., Karl, A., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2009). The Attenuation of Very Low Frequency Brain Oscillations in Transitions from a Rest State to Active Attention. *Journal of Psychophysiology*, 23 (4), 191-198.
45. Leins, U., Goth, G., Hinterberger, T., Klinger, C., Rumpf, N., & Strehl, U. (2007). Neurofeedback for children with ADHD: a comparison of SCP and Theta/Beta protocols. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 32 (2), 73-88.
46. 大村一史. (2011). ADHDにおける実行機能の指標としての事象関連電位. *山形大学紀要 (教育科学)*, 15 (2), 37-48.
47. Corkum, P. V., & Siegel, L. S. (1993). Is the Continuous Performance Task a valuable research tool for use with children with Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder? *J Child Psychol Psychiatry*, 34 (7), 1217-1239.
48. Riccio, C. A., & Reynolds, C. R. (2001). Continuous performance tests are sensitive to ADHD in adults but lack specificity. A review and critique for differential diagnosis. *Ann N Y Acad Sci*, 931, 113-139.
49. Congdon, E., & Canli, T. (2005). The endophenotype of impulsivity: reaching consilience through behavioral, genetic, and neuroimaging approaches. *Behav Cogn Neurosci Rev*, 4 (4), 262-281.
50. Evenden, J. L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)*, 146 (4), 348-361.
51. Duncan, C. C., Barry, R. J., Connolly, J. F., Fischer, C., Michie, P. T., Naatanen, R., Polich, J., Reinvang, I., & Van Petten, C. (2009). Event-related potentials in

- clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol*, 120(11), 1883-1908.
52. Verleger, R. (1997). On the utility of P 3 latency as an index of mental chronometry. *Psychophysiology*, 34 (2), 131-156.
 53. Hlinka, J., Alexakis, C., Diukova, A., Liddle, P. F., & Auer, D. P. (2010). Slow EEG pattern predicts reduced intrinsic functional connectivity in the default mode network: an inter-subject analysis. *Neuroimage*, 53(1), 239-246.
 54. Doyle, A. E., Faraone, S. V., Seidman, L. J., Willcutt, E. G., Nigg, J. T., Waldman, I. D., Pennington, B. F., Peart, J., & Biederman, J. (2005). Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*, 46(7), 774-803.
 55. Doyle, A. E., Willcutt, E. G., Seidman, L. J., Biederman, J., Chouinard, V. A., Silva, J., & Faraone, S. V. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1324-1335.
 56. Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1313-1323.
 57. 大村一史. (2007). ADHDにおける衝動性への行動－遺伝的アプローチ. 山形大学紀要 (教育科学), 14 (2), 55-64.

Summary

Kazufumi Omura : Neural correlates of developmental disorders revealed by the electroencephalography default-mode network

The functional property of the resting-state brain connectivity has been termed the “default-mode network” (DMN). The concept of the DMN has been raised mainly in the research field of functional magnetic resonance imaging. The DMN focuses on brain activity and its functional connectivity with a no cognitive task condition. Not doing tasks would be a great advantage for investigating the neural mechanism of children with developmental disorders who show difficulty performing a particular cognitive task. Recently, many studies have investigated the underlying neural substrates of cognitive functions and/or mental disorders by utilizing the DMN. Recent electroencephalographic (EEG) studies have also started investigating the resting-state brain activity in developmental disorders by utilizing analyses based on the EEG-DMN, particularly targeting very low frequencies. The EEG-DMN is expected to be a promising and useful tool for understanding the neural correlates of developmental disorders. This article reviews selected studies on EEG-DMN associated with attention deficit hyperactivity disorder and discusses the potential efficacy of biological markers in developmental disorders.